

Diagnostic Update

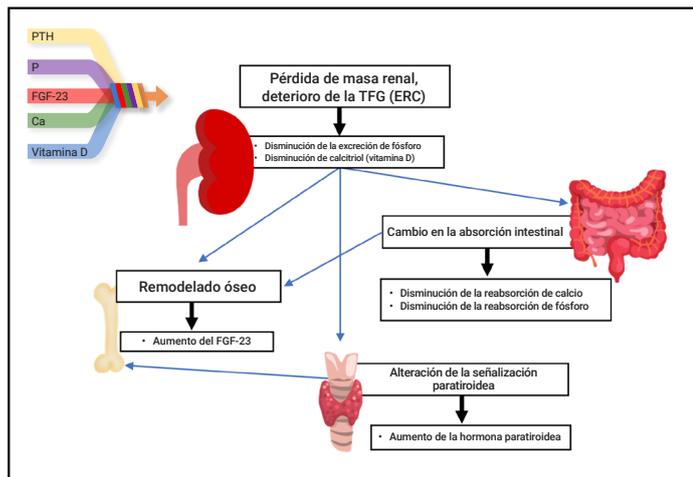
# Prueba IDEXX FGF-23

El FGF-23 es un biomarcador de gestión renal. En gatos con ERC en la estadificación 1 y 2 de IRIS, la prueba IDEXX FGF-23 proporciona un enfoque basado en la evidencia para recomendar un tratamiento de reducción de fosfato.

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta cada vez a un mayor porcentaje de gatos a medida que crecen: a un 0,1 % de los gatos menores de 9 años, al 30 %-40 % de los gatos mayores de 10 años y hasta al 80 % de los gatos mayores de 15 años<sup>1-3</sup>. La ERC tiene una morbilidad y mortalidad significativas en los gatos mayores<sup>4</sup>. Los riñones son esenciales en la homeostasis del fosfato. A medida que se desarrolla la ERC y se produce un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG), las concentraciones de fósforo aumentan, lo que causa un desequilibrio en la homeostasis fosfato-calcio<sup>5</sup>. Esto se denomina enfermedad renal crónica/enfermedad ósea metabólica (ERC-EOM; también conocida como trastorno mineral óseo) y se trata de un complejo síndrome donde están implicados el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), la hormona paratiroidea (PTH), 1,25-dihidroxi D<sub>3</sub> (1,25 vitamina D<sub>3</sub>, calcitriol), el calcio y el fósforo (figura 1)<sup>6</sup>. La ERC-EOM genera niveles crónicamente elevados del FGF-23 en la mayoría de los pacientes. Hay pruebas clínicas concluyentes, tanto en estudios humanos como veterinarios, de que el FGF-23 a menudo identifica la alteración mineral y la sobrecarga de fósforo (ERC-EOM) antes que el fósforo en suero y es una herramienta de gran valor para gestionar la ERC en gatos<sup>7-10</sup>.

Se ha demostrado que el FGF-23 aumenta con la gravedad de la ERC en humanos y gatos<sup>9-11</sup>. Sin embargo, el FGF-23 no precede de forma consistente a los aumentos persistentes de los biomarcadores renales (SDMA, creatinina, BUN).

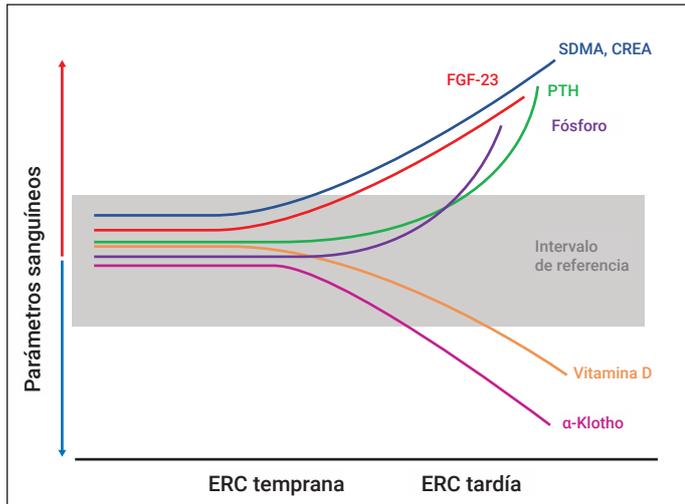


**Figura 1.** Diagrama simplificado de la fisiología del FGF-23 en la ERC. La pérdida de la TFG genera una disminución de la excreción de fósforo, de la expresión de  $\alpha$ -Klotho y de la producción de calcitriol, lo que conlleva el remodelado óseo y el aumento del FGF-23 en circulación. Estos desequilibrios minerales, específicamente el calcio y el fósforo, alteran el metabolismo intestinal y la reabsorción, lo que agrava aún más la enfermedad ósea metabólica. Debido al efecto en la señalización directamente relacionada con la reducción de calcio, más tarde se observa un aumento secundario de la PTH, lo que se conoce como hiperparatiroidismo renal secundario.

El FGF-23 no pretende usarse como herramienta diagnóstica fundamental para diagnosticar gatos con ERC, sino que sirve como un útil indicador de la necesidad de una intervención terapéutica y potencialmente en el pronóstico<sup>10,12,13</sup>. La variabilidad en los niveles del FGF-23 en la ERC temprana en gatos se debe, probablemente, a una combinación de elementos que incluyen la etiología de la ERC y la complejidad de la EOM más allá del metabolismo del fosfato. Se ha demostrado que el metabolismo del fosfato es excepcionalmente importante en gatos en todas las estadificaciones de la ERC. Se ha demostrado que las dietas de prescripción del cuidado renal mejoran la calidad de vida e incrementan la esperanza de vida cuando se administran de forma consistente y se inician en la estadificación temprana de la ERC en gatos<sup>3,4,14</sup>. Los veterinarios se hallan en pleno debate sobre el momento de inicio de la dieta, la naturaleza de la composición de las dietas y la inclusión o restricción de ingredientes para gatos a los que se les ha diagnosticado ERC. Se requiere seguir investigando para definir mejor las ventajas y desventajas específicas de las dietas renales terapéuticas<sup>8,21,29</sup>. El FGF-23 ofrece un poco de claridad al señalar la ERC-EOM y la posible sobrecarga de fosfato en la ERC temprana<sup>15</sup>. Un aumento del FGF-23 tras el diagnóstico de ERC apoya el uso del tratamiento de reducción de fosfato, el más accesible de los cuales es la restricción de fosfato de la dieta. El FGF-23 en plasma se ha asociado con el pronóstico en pacientes humanos con ERC, y la investigación de los estudios veterinarios sugiere que un nivel inicial más elevado del FGF-23 puede ser un indicador pronóstico negativo para gatos con ERC<sup>8,16</sup>. Es probable que el FGF-23 proporcione información diagnóstica similar sobre la gestión renal en perros, pero se requiere más investigación para confirmarlo<sup>17-19</sup>.

## La biología del FGF-23

El FGF-23 es una fosfatonina y es, probablemente, el elemento más importante en el control del metabolismo del fosfato. Producido principalmente por osteocitos y osteoblastos y dirigido por la expresión de  $\alpha$ -Klotho a nivel del riñón, el FGF-23 aumenta de forma progresiva con la pérdida de la TFG y antes que el fósforo en suero o en plasma<sup>23</sup>. La relación entre el FGF-23 y los marcadores indirectos, como SDMA y la creatinina (CREA), no es tan clara. La ERC-EOM está, probablemente, relacionada con la etiología de la ERC, las comorbilidades y las terapias actuales, y el inicio varía de un gato a otro (figura 2). A medida que los niveles de fósforo aumentan debido a una TFG menor, el FGF-23 aumenta para mantener el equilibrio del fósforo. Con su correceptor  $\alpha$ -Klotho, el FGF-23 disminuye el fósforo y el calcitriol de tres formas: (1) regulando a la baja los cotransportadores de sodio-fósforo, (2) inhibiendo la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal y, finalmente, (3) aumentando la actividad de la 24-hidroxilasa<sup>24-26</sup>. En la ERC humana de estadio temprano, el FGF-23 promueve una reducción de la PTH (figura 2), pero en un estadio avanzado de la enfermedad, el FGF-23 parece que contribuye al hiperparatiroidismo renal secundario (aumento de la PTH) debido a menores niveles de calcitriol e incluso a mecanismos adicionales sin reconocer<sup>27,28</sup>. Este mismo patrón parece estar representado en estudios en gatos<sup>7,9</sup>.



**Figura 2.** Diagrama de la relación entre el FGF-23 y otros biomarcadores y hormonas importantes en la ERC en gatos.

## Utilidad clínica

El FGF-23 debería medirse en pacientes felinos diagnosticados o con fuerte sospecha de ERC y en los estadios tempranos (1 y 2) de ERC de IRIS (figura 2)<sup>20</sup>. El FGF-23 es de gran ayuda para determinar qué gatos en la estadificación 1 y 2 de ERC de IRIS pueden beneficiarse potencialmente del tratamiento de reducción de fosfatos, como la dieta<sup>15</sup>. En estadios más avanzados de la enfermedad renal, el FGF-23 es posible que no sea tan beneficioso como herramienta de gestión renal, puesto que siempre se recomienda un cambio de dieta a menos que esté contraindicado debido a otras comorbilidades. Además, a este nivel de la enfermedad, los niveles del FGF-23 están, probablemente, muy elevados<sup>9</sup>.

El FGF-23 es el único marcador de gestión renal disponible a nivel global que a menudo identifica la sobrecarga de fosfato (ERC-EOM) antes que el fósforo en suero en gatos en un estadio temprano de la ERC. Conocer el nivel del FGF-23 de un gato proporciona un enfoque basado en la evidencia para responder a diversas preguntas de veterinarios y clientes: ¿Cuándo debería dar comienzo la dieta? ¿Se requiere este cambio de dieta de por vida? Aunque la dieta suele sugerirse a los pacientes en la estadificación 2 de ERC de IRIS, puede depender de las necesidades del paciente y de la capacidad del cliente para invertir en un cambio de dieta de por vida. El FGF-23 apoya esta decisión con un valor que indica la necesidad médica y el valor de iniciar y mantener una dieta renal. Para el cliente, supone una representación objetiva de la enfermedad que, posiblemente, aún no haya reconocido en el gato y valida la decisión de comprometerse con un tratamiento que puede prolongar la vida de la mascota. Aunque los tiempos y la naturaleza del tratamiento para los gatos con ERC temprana son complejos, ser conscientes de que un gato padece EOM favorece un tratamiento temprano, como un cambio de dieta<sup>21</sup>. Al fin y al cabo, es sabido que la EOM contribuye al daño renal a través de mecanismos que incluyen la calcificación vascular, el hiperparatiroidismo secundario y la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Por otra parte, el FGF-23 en el estadio temprano de la ERC es un claro indicio para el dueño de que está justificada una dieta u otro cambio terapéutico.

## FGF-23 y IDEXX SDMA

Las directrices de estadificación de ERC de IRIS incluyen las pruebas SDMA de IDEXX y definen la estadificación 1 de ERC de IRIS como niveles de SDMA entre 15 y 18 µg/dl, y la estadificación 2 de ERC de IRIS como niveles de SDMA entre 19 y 25 µg/dl. En el caso de gatos en los que los aumentos persistentes de SDMA u otros indicios (creatinina, densidad de la orina [USG]) sugieren la existencia de la ERC, los aumentos de los niveles del FGF-23 indican la presencia de ERC-EOM<sup>22</sup>. El uso de SDMA puede permitir diagnosticar antes la ERC que con los biomarcadores renales tradicionales por sí solos. El FGF-23 como marcador de gestión renal tras un diagnóstico temprano puede ayudar a tomar decisiones fundamentadas y validar las decisiones de tratamiento para los gatos. Es posible que los gatos en estadios tempranos de ERC de IRIS no tengan aún ERC-EOM y presenten niveles de FGF-23 normales o limítrofes. En estos casos, el control recurrente del FGF-23, el perfil bioquímico con la prueba IDEXX SDMA y el análisis de orina están justificados cada 3-6 meses para entender cuándo la sobrecarga de fosfato (ERC-EOM) ha alcanzado un nivel de influencia clínica y puede ser necesario el tratamiento de reducción de fosfato.

## La opción de la prueba de IDEXX y cuándo realizarla

IDEXX ofrece ahora un ELISA asequible del FGF-23. Se recomienda la prueba del FGF-23 tras el diagnóstico (o fuerte sospecha) de la ERC temprana en gatos, incluyendo las estadificaciones 1 y 2 de ERC de IRIS. Hay algunas comorbilidades que los estudios indican que influyen en los niveles del FGF-23, incluyendo el hipertiroidismo no controlado, la enfermedad cardíaca, la inflamación sistémica de moderada a grave o la neoplasia, las lesiones osteolíticas y la anemia grave<sup>3, 30-32</sup>. Actualmente se recomienda evitar realizar las pruebas del FGF-23 en pacientes con estos patrones clínicos. Medir el FGF-23 es redundante en gatos con un fósforo en suero superior a 4,6 mg/dl.

## Interpretación de los resultados

**FGF-23 ≤ 299 pg/ml está dentro de los niveles normales:** sin indicios de ERC-EOM. Esto no indica que no haya una ERC, sino únicamente que el FGF-23 no ha superado el rango esperado para gatos sin ERC-EOM y que el tratamiento para tratar los niveles de fósforo probablemente no se recomienda por el momento. Si existen otras indicaciones, como aumentos significativos y estables de los biomarcadores renales, la proteinuria o alteraciones ácido-base, es probable que todavía convenga intervenir para tratar la enfermedad.

**FGF-23 300-399 pg/ml es limítrofe:** el FGF-23 es superior al esperado, pero no a un nivel que indique claramente la necesidad de un tratamiento dirigido. Es apropiado iniciar terapias de ERC indicadas por otros diagnósticos o un contexto clínico. Se recomienda repetir las pruebas del FGF-23 en 3-6 meses, junto con un perfil bioquímico con pruebas IDEXX SDMA y un análisis de orina; se recomiendan para controlar la progresión y el desarrollo de la ERC-EOM, lo que justificaría una intervención.

**FGF-23 ≥ 400 pg/ml se considera alto:** la terapia dirigida a reducir la sobrecarga de fósforo está justificada junto con el resto de terapias recomendadas para la ERC.

En el caso de los gatos en un estadio temprano de ERC y con niveles de FGF-23 normales o limítrofes, se recomienda repetir las pruebas del FGF-23 con análisis semestrales o anuales. La ERC-EOM no siempre está directamente relacionada con los biomarcadores renales funcionales, como SDMA y la creatinina, y pueden producirse aumentos del FGF-23 sin cambios en la función renal. Por lo tanto, es importante controlar la aparición de la sobrecarga de fósforo y tratarla debidamente.

## Seguimiento

Los estudios indican que el FGF-23 disminuye tras poner en marcha las dietas adecuadas para el riñón o la reducción de la ingesta de fósforo. Incluir el control del FGF-23 en los perfiles bioquímicos y en los perfiles de revisión renal de los animales en terapia puede resultar útil para entender la respuesta a la terapia<sup>9</sup>.

## Información sobre pedidos

Código de prueba	Nombre de la prueba y contenido	Requisitos para las muestras
FGF23	Prueba IDEXX FGF-23: felinos	Suero de 1 ml
FGF23A	Test add-on prueba IDEXX FGF-23: felinos	Suero de 1 ml

### Requisitos de muestras adicionales

Solo se aceptarán muestras de suero de felinos domésticos<sup>†</sup> para la medición del FGF-23. Refrigerar las muestras es ideal; congelarlas no es necesario.

**Plazo de entrega:** 5 días

## Contacto con IDEXX

### Atención al cliente del laboratorio

Si tiene alguna pregunta con respecto a los códigos de las pruebas, el tiempo de respuesta o el precio, póngase en contacto con nuestro equipo de asistencia al cliente de laboratorio en el 932 672 660.

### Opiniones de expertos cuando las necesita

Nuestro servicio de consultoría médica especializada está disponible para consultas específicas y complementarias. Llame al 932 672 660 (Pulse 1. Opción 4) si tiene alguna pregunta.

## Referencias

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190(3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):686–693. doi:10.1111/jvim.15457
12. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
13. Nakata J, Nakahari A, Kato Y, et al. Molecular cloning and expression analysis of feline  $\alpha$ 1-microglobulin. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;139(1):79–82. doi:10.1016/j.vetimm.2010.08.002
14. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
15. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
16. Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320964161. doi:10.1177/2040622320964161
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):784–790. doi:10.1111/jvim.14707
18. Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35(5):2296–2305. doi:10.1111/jvim.16237
19. Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32(6):1977–1982. doi:10.1111/jvim.15322
20. Sociedad Internacional de Interés Renal. Directrices: Estadificación de la ERC según IRIS. [www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html](http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html). Acceso el 29 de agosto de 2022.
21. Foster JD. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):1131–1149. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.003
22. Sargent HJ, Jepson RE, Chang YM, Biourge VC, Bijsmans ES, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33(6):2657–2664. doi:10.1111/jvim.15590
23. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext* [libro de texto online]. MDText.com, Inc. Actualizado el 18 de octubre de 2021. Acceso el 29 de agosto de 2022. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975)

24. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z
25. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F285–F296. doi:10.1152/ajprenal.00508.2009
26. Ramon I, Kleyne P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597
27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [published correction appears in *Kidney Int.* 2012;82(4):498]. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47
28. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641–649. doi:10.1038/nrneph.2013.147
29. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2187–2196. doi:10.1111/jvim.15961
30. Williams TL, Elliott J, Syme HM. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract.* 2012;53(10):561–571. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x
31. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):7–19. doi:10.1038/s41581-019-0189-5
32. Song T, Fu Y, Wang Y, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):24. doi:10.1186/s12872-020-01839-w

\*IRIS es la Sociedad Internacional de Interés Renal.

†Felino doméstico hace referencia a las especies domesticadas. El FGF-23 no se ha validado en felinos salvajes.